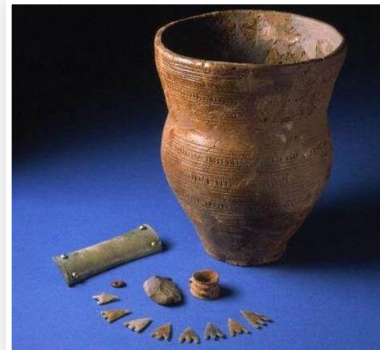


# De l'origine de la mutation F508del du gène CFTR

Emmanuelle Génin et Claude Férec, UMR1078, Brest

Philip Farrell, Univ Wisconsin, Madison, USA



# 1989: la découverte du gène CFTR



## The Cystic Fibrosis Gene Is Found

Science, Sept. 1, 1989

Researchers have identified the major gene defect that causes cystic fibrosis. The discovery should lead to better diagnosis and perhaps improved therapies for the now fatal disease

THE RACE TO FIND the cystic fibrosis gene is over. In three papers to be published in the 8 September issue of *Science*, researchers from Toronto and Ann Arbor report that they have cloned the gene and pinpointed the gene defect that causes most cystic fibrosis cases. "The data are virtually irrefutable that they have the right gene," says Louis Kunkel of Children's Hospital Medical Center in Boston, a cloning expert who led the successful search for the gene causing Duchenne muscular dystrophy.



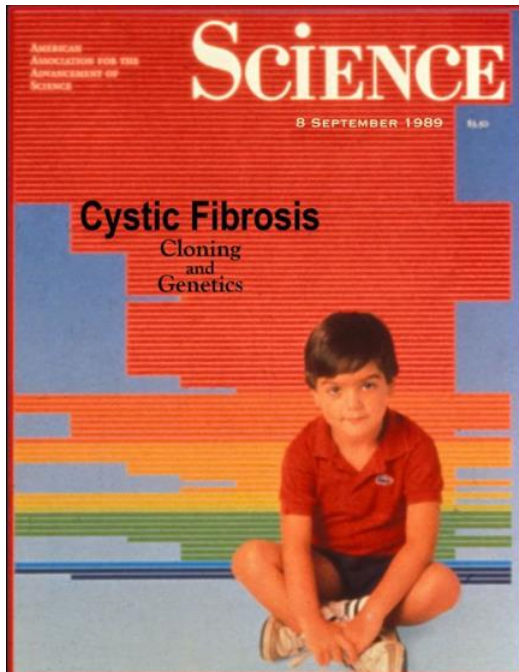
**Gene sleuths.** Lap-Chee Tsui (left), Francis Collins, and their colleagues tracked down the cystic fibrosis gene.

known. The cystic fibrosis gene did not carry any such convenient tag, unfortunately.

In 1985, however, 2 years before Tsui and his colleagues joined forces with Collins and his team, the Toronto group had provided a big boost to efforts to find the gene when they mapped it to chromosome 7. Williamson and Ray White of the Howard Hughes Medical Institute at the University of Utah in Salt Lake City further narrowed its location by identifying two "markers," the *met* oncogene and a DNA sequence designated

## The CF Gene Hits the News

When scientists attack problems cooperatively, they often hasten solutions. But there's at least one downside to this. It may fatally wound the hallowed tradition of the publishing embargo. Some secrets are apparently just too good to keep.



Science, Sept 8, 1989

### Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping

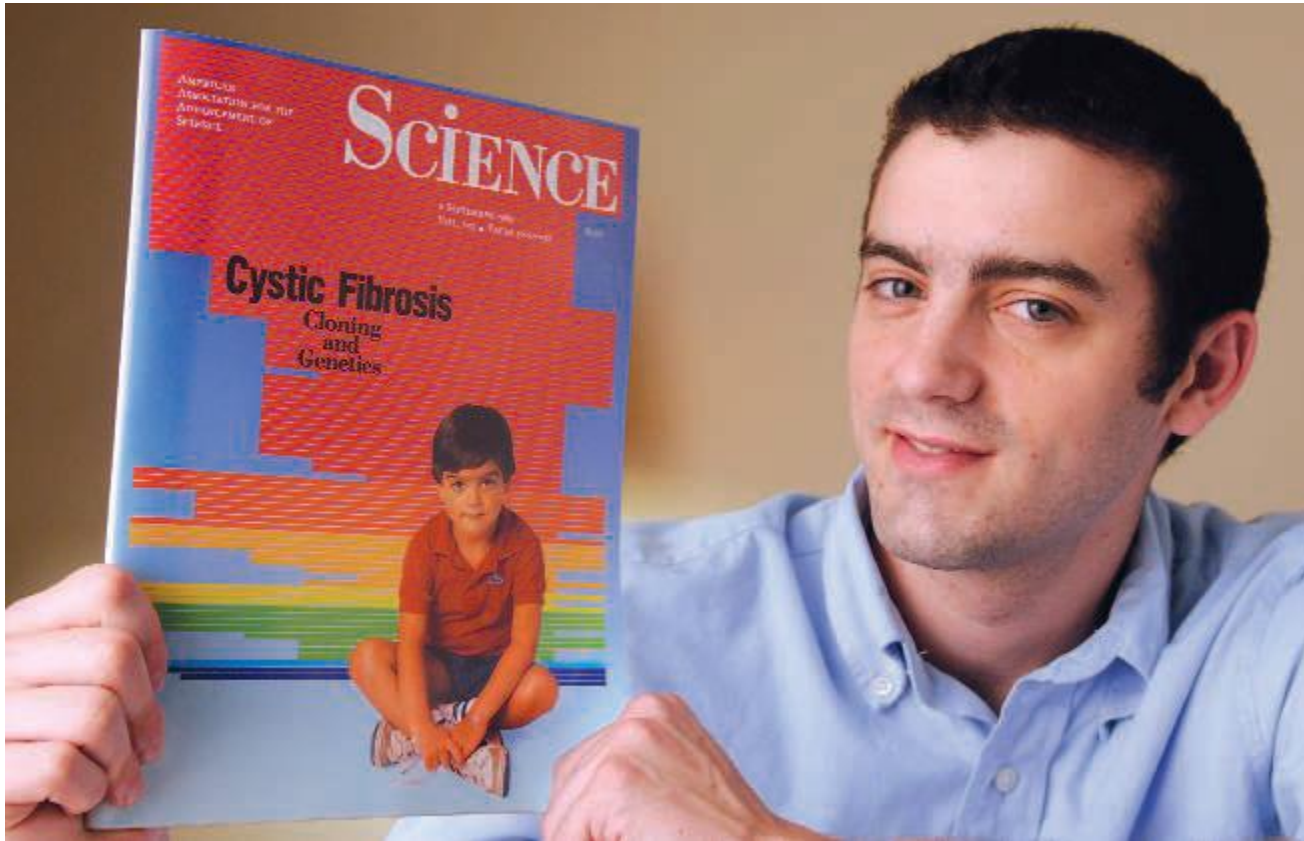
JOHANNA M. ROMMENS, MICHAEL C. IANNUZZI, BAT-SHEVA KEREM, MITCHELL L. DRUMM, GEORG MELMER, MICHAEL DEAN, RICHARD ROZMAHEL, JEFFERY L. COLE, DARA KENNEDY, NORIKO HIDAKA, MARTHA ZSIGA, MANUEL BUCHWALD, JOHN R. RIORDAN, LAP-CHEE TSUI, FRANCIS S. COLLINS

### Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA

JOHN R. RIORDAN, JOHANNA M. ROMMENS, BAT-SHEVA KEREM, NOA ALON, RICHARD ROZMAHEL, ZBYSZKO GRZELCZAK, JULIAN ZIELENSKI, SI LOK, NATASA PLAVSIC, JIA-LING CHOU, MITCHELL L. DRUMM, MICHAEL C. IANNUZZI, FRANCIS S. COLLINS, LAP-CHEE TSUI

### Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis

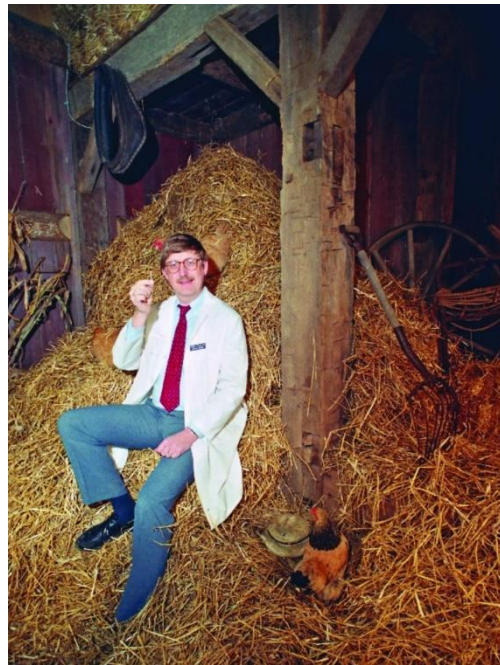
BAT-SHEVA KEREM, JOHANNA M. ROMMENS, JANET A. BUCHANAN, DANUTA MARKIEWICZ, TARA K. COX, ARAVINDA CHAKRAVARTI, MANUEL BUCHWALD, LAP-CHEE TSUI



Danny Bessette, 20 ans après

# 1989: la découverte du gène CFTR

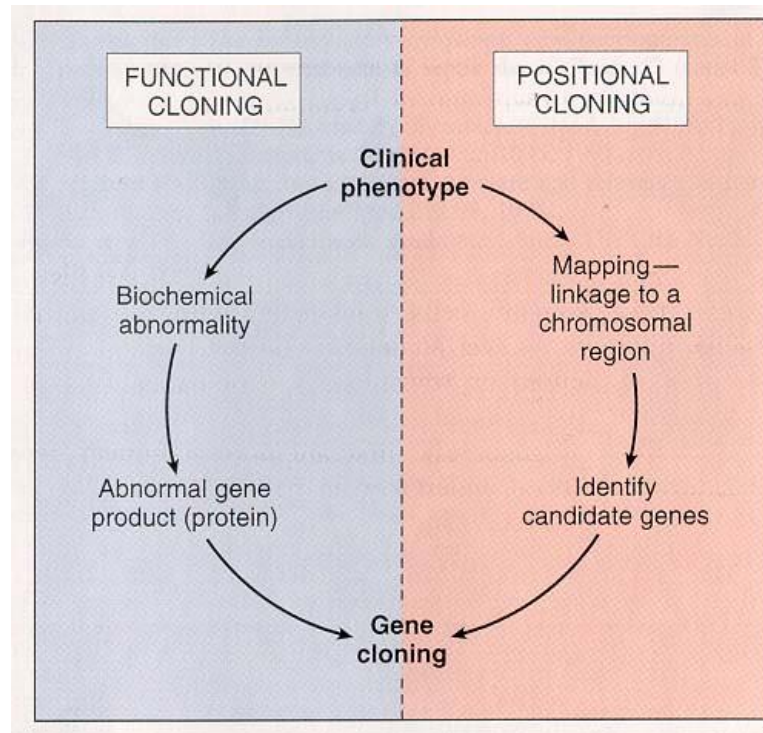
- Un challenge énorme à la fin des années 80
  - Génome humain inconnu
  - Pas de carte de marqueurs



# 1989: la découverte du gène CFTR

- Un challenge énorme à la fin des années 80
  - Génome humain inconnu
  - Pas de carte de marqueurs
- Premier gène identifié par clonage positionnel

**AVANT 1989**  
**CLONAGE FONCTIONNEL**



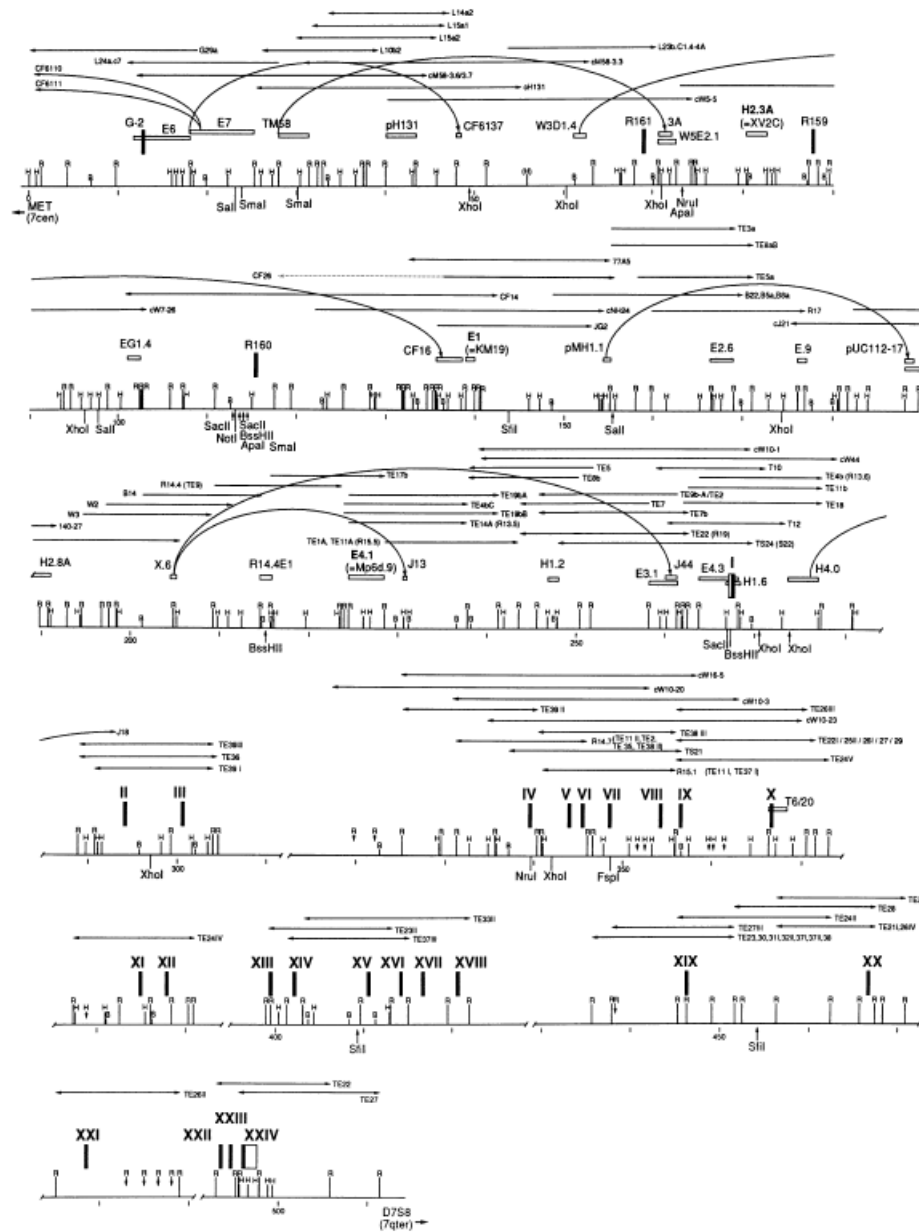
**APRES 1989**  
**CLONAGE POSITIONNEL**

# Les étapes de la découverte du gène

- 1938: première description clinique (D. Hansine Andersen)
- 1946: une maladie autosomique récessive (Andersen & Hodges)
- 1956: premières analyses de liaison (Allen et al., Morton et al.)
- 1980: première carte de marqueurs RFLP (Botstein et al.)
- 1985: gène localisé sur le chromosome 7 (Tsui et al.)  
(région de 1 à 2 Mbp)
- 1987: développement de la technique de « chromosome jumping » par l'équipe de F. Collins

# Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping

JOHANNA M. ROMMENS, MICHAEL C. IANNUZZI, BAT-SHEVA KEREM,  
MITCHELL L. DRUMM, GEORG MELMER, MICHAEL DEAN, RICHARD ROZMAHEL,  
JEFFERY L. COLE, DARA KENNEDY, NORIKO HIDAKA, MARTHA ZSIGA,  
MANUEL BUCHWALD, JOHN R. RIORDAN, LAP-CHEE TSUI, FRANCIS S. COLLINS



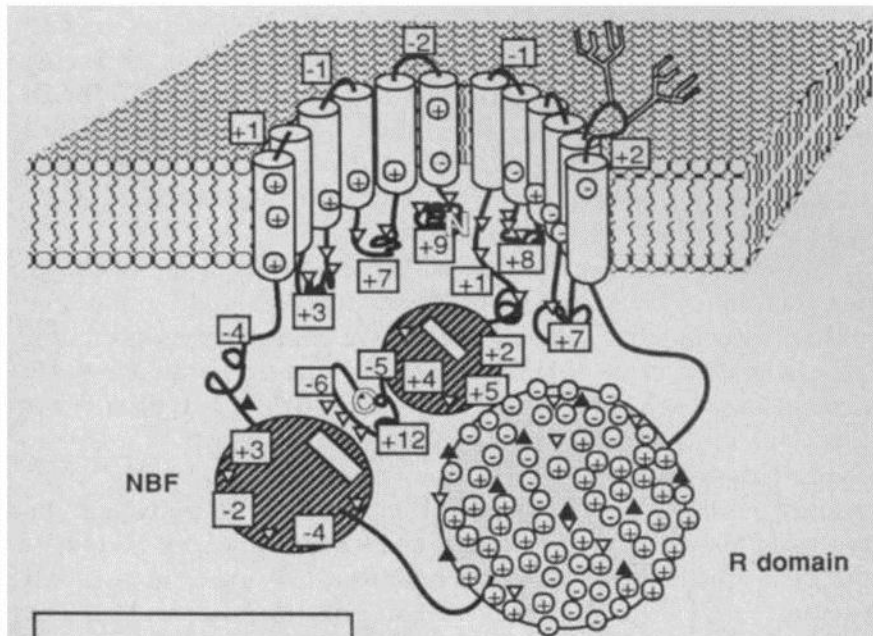


# Les étapes de la découverte du gène

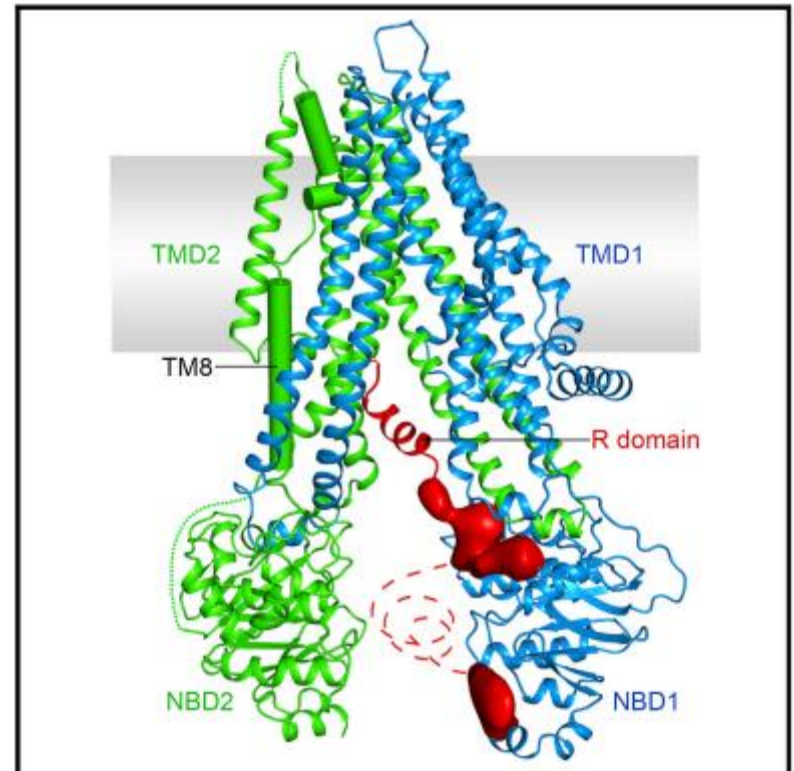
- **1938**: première description clinique (D. Hansine Andersen)
- **1946**: une maladie autosomique récessive (Andersen & Hodges)
- **1956**: premières analyses de liaison (Allen et al., Morton et al.)
- **1980**: première carte de marqueurs RFLP (Botstein et al.)
- **1985**: gène localisé sur le chromosome 7 (Tsui et al.)  
(région de 1 à 2 Mbp)
- **1987**: développement de la technique de « chromosome jumping » par l'équipe de F. Collins
- **1989**: découverte du gène CFTR et de la mutation F508del, la plus fréquente chez les patients muco
- **1990**: découverte d'autres mutations dans le gène CFTR (Cutting et al.)

# La protéine CFTR

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator



Riordan et al., Science 1989

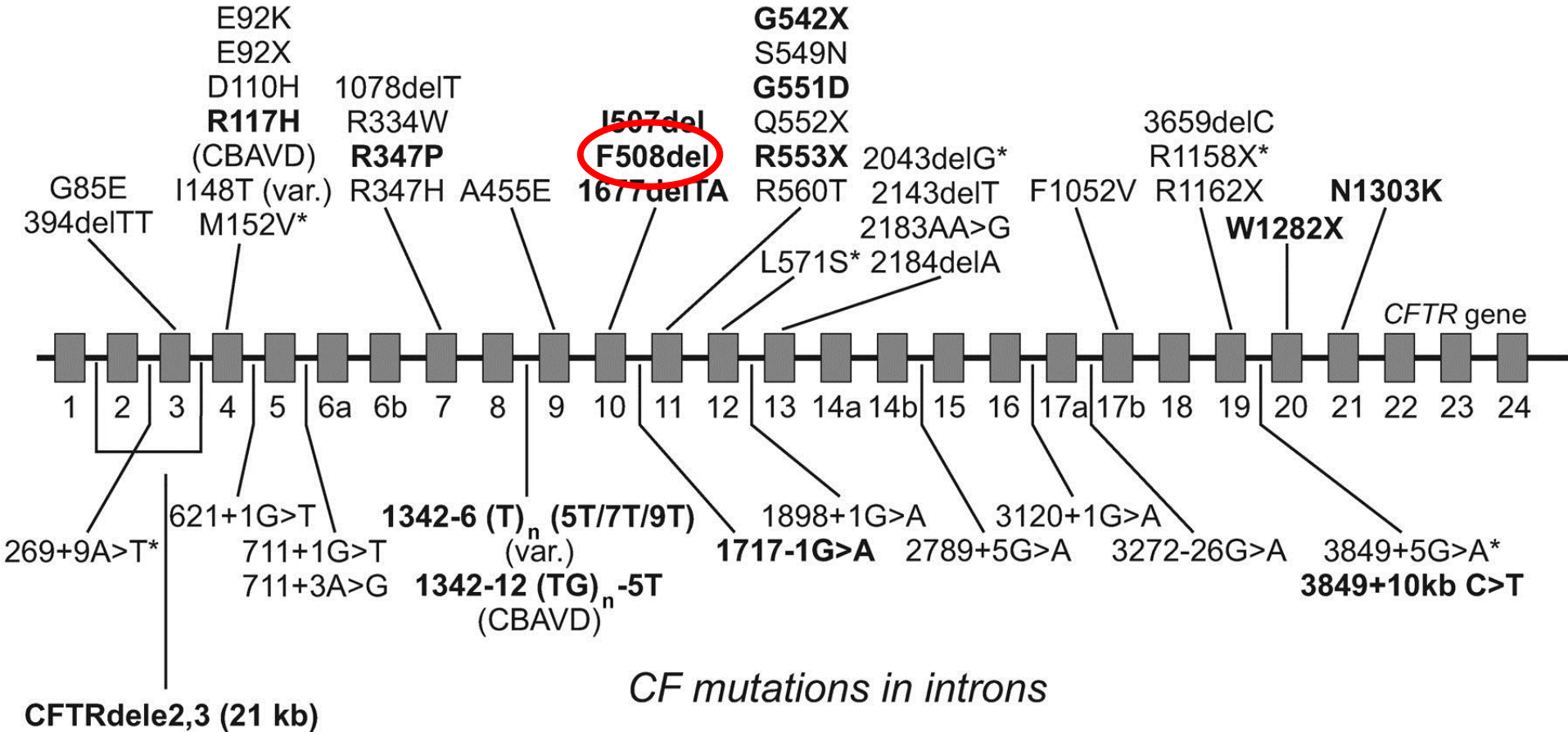


Liu et al., Cell 2017

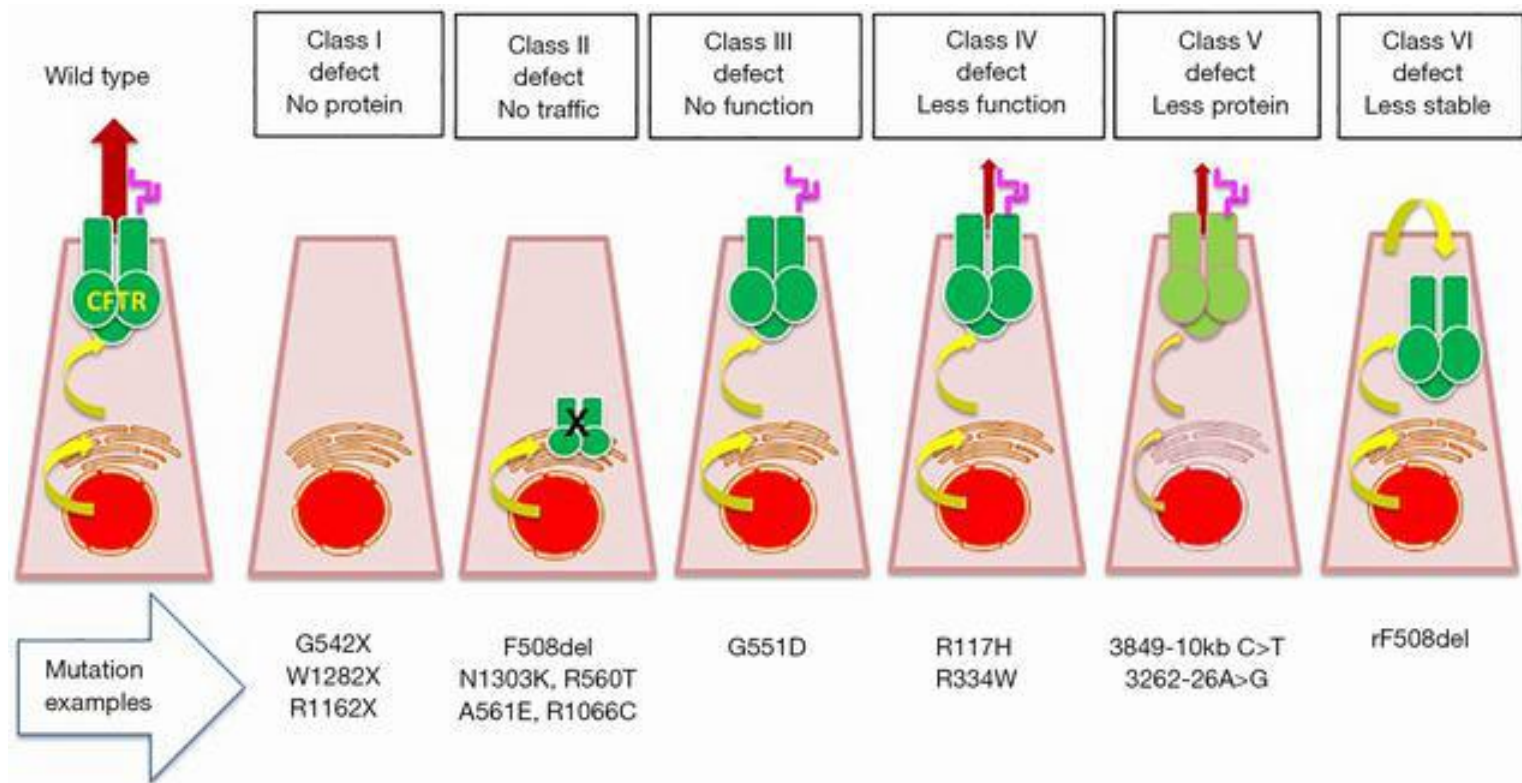
# 2065 mutations dans le gène CFTR

<http://www.genet.sickkids.on.ca>

## CF mutations in exons



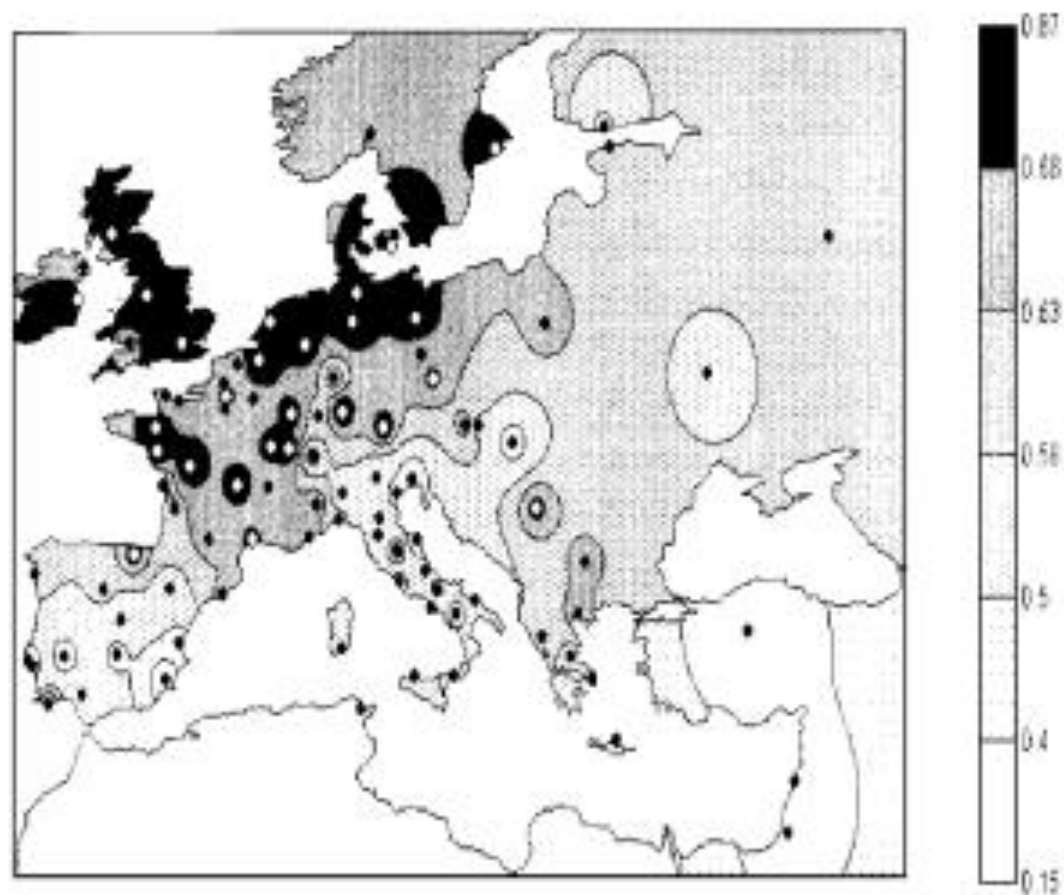
# Impact des mutations du gène sur la protéine CFTR



# La mutation F508del

- Mutation du gène CFTR la plus fréquente dans la mucoviscidose
  - 2/3 des allèles mutés chez les patients
  - 90% des patients porteurs 1 ou 2 allèles F508del (50% homozygotes et 40% hétérozygotes composites)
  - Fréquence de ~1.59% en Europe du Nord (GnomAD) (3.18% de porteurs sains)

a



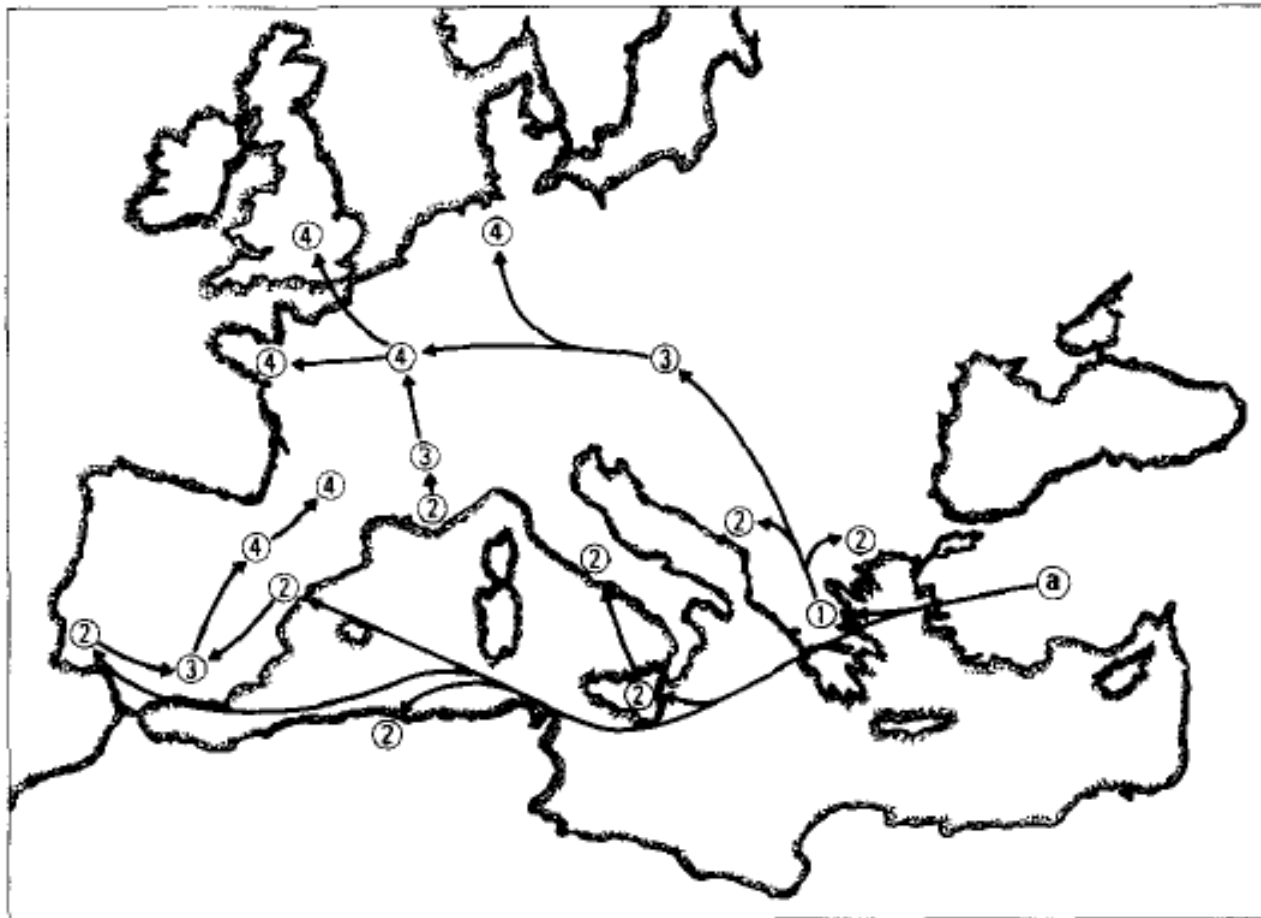
# La mutation F508del

- Mutation du gène CFTR la plus fréquente dans la mucoviscidose
  - 2/3 des allèles mutés chez les patients
  - 90% des patients porteurs 1 ou 2 allèles F508del (50% homozygotes et 40% hétérozygotes composites)
  - Fréquence de ~1.59% en Europe du Nord (GnomAD) (3.18% de porteurs sains)
- Mutation qui aurait dû disparaître du fait de la sélection naturelle
- D'où vient cette mutation ?

# D'où vient la mutation F508del ?

- Une origine unique de la mutation
- Des résultats sur l'âge de la mutation très contradictoires
  - Etude de Serre et al. (1990): 3,000 à 6,000 ans

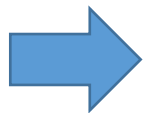




**Fig. 2.** Hypothetical spread of the CF mutation from a suggested origin in the Middle East. Néolithic population movements (—): 1 7000–6000 B.C., 2 6000–5000 B.C., 3 5000–4000 B.C., 4 4000–3000 B.C

# D'où vient la mutation F508del ?

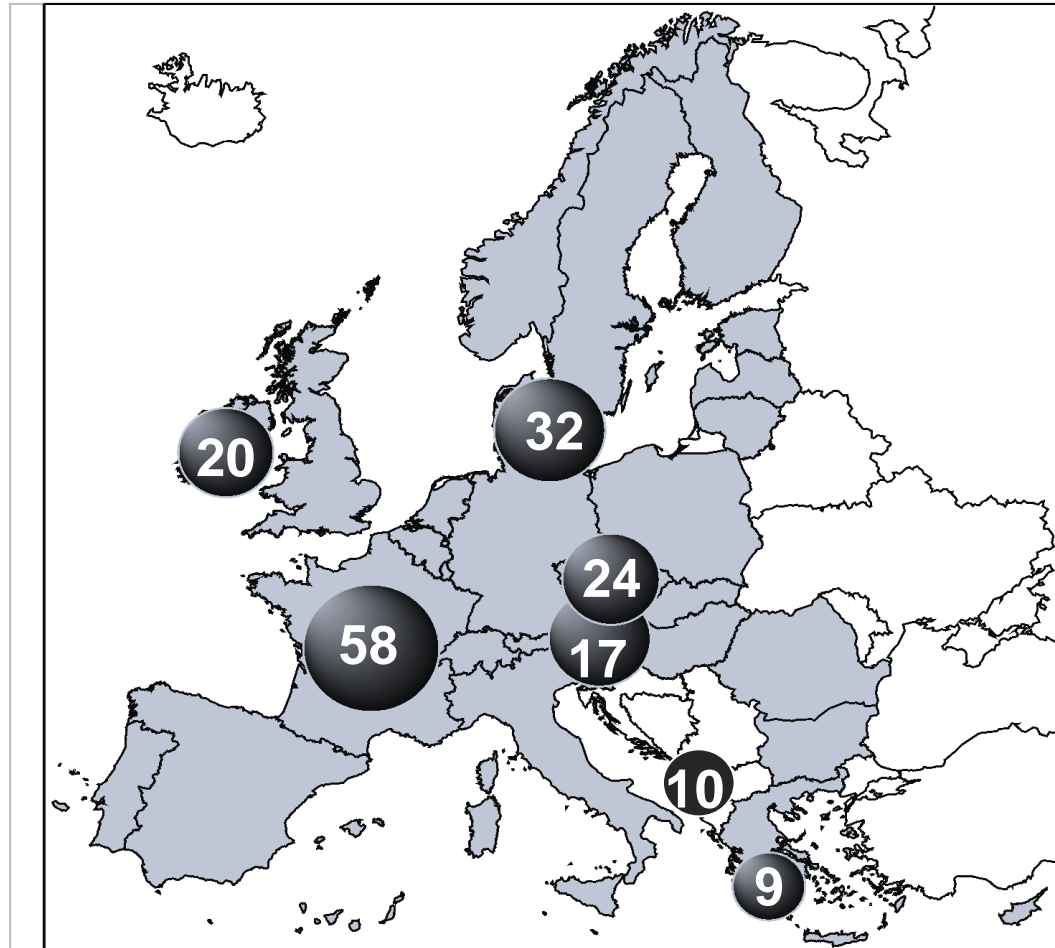
- Une origine unique de la mutation
- Des résultats sur l'âge de la mutation très contradictoires
  - Etude de Serre et al. (1990): 3 000 à 6 000 ans
  - Etude de Morral et al. (1994): 53 000 ans
  - Etude de Fichou et al. (2005): 2 875 ans en Bretagne



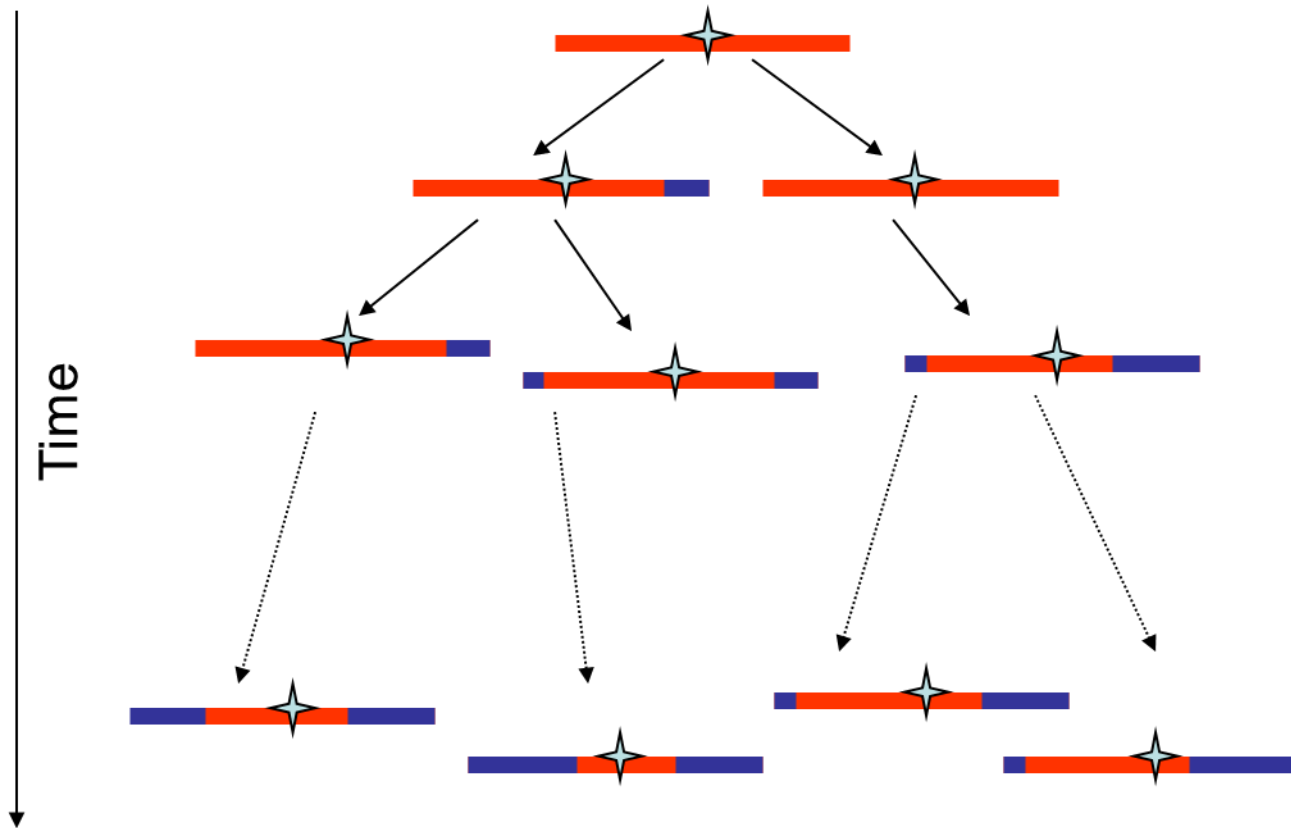
Réévaluer l'âge de la mutation DF508

# Dater l'apparition de la mutation F508del en Europe

170 patients de 7 pays Européens



# Recombinaison: une horloge moléculaire



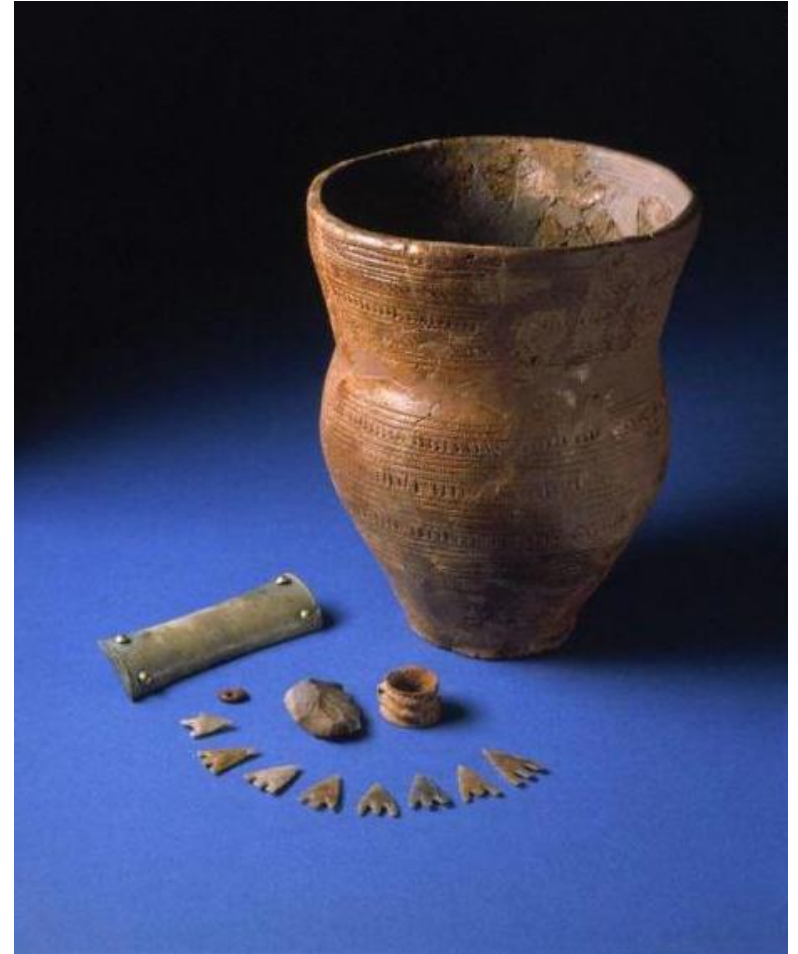
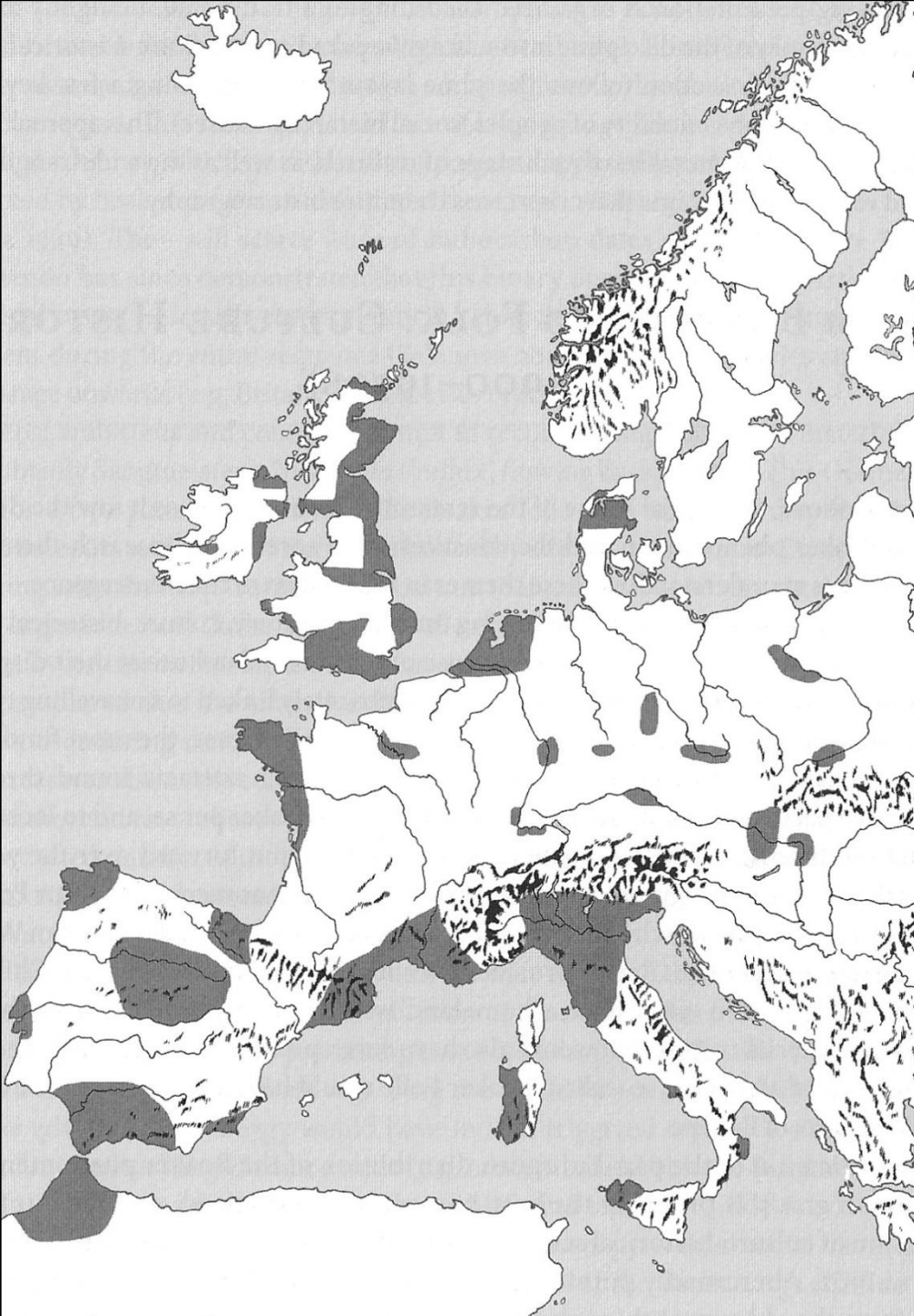
Plus la mutation est ancienne

Plus le segment d'ADN partagé autour de la mutation est petit

Population	Age	Année	Période archéologique	Intervalle de confiance (95%)	Intervalle archéologique
Irlande	4725	2708 BCE	Early Bronze Age	6108–908 BCE	Late Neolithic-Early Iron Age
France	4600	2583 BCE	Early Bronze Age	4558–1283 BCE	Late Neolithic-Late Bronze Age
Danemark	4600	2583 BCE	Early Bronze Age	4383–1333 BCE	Late Neolithic-Late Bronze Age
Autriche	3575	1558 BCE	Middle Bronze Age	3058 BCE-558 CE	Early Bronze Age- Early Middle Ages
Rep. Tchèque	3200	1183 BCE	Late Bronze Age	2933 BCE-108 CE	Early Bronze Age- Roman Imperial
Albanie	1300	717 CE	Middle Ages	33 BCE-1167 CE	Roman Imperial- Middle Ages
Grèce	1175	842 CE	Middle Ages	267–1217 CE	Roman Imperial- Middle Ages

*Estimating the age of p.(Phe508del) with family studies of geographically distinct European populations. European Journal Human Genetics, 2018*

# La culture campaniforme « Bell Beakers »



Vander Linden, M. 2006 Le Phénomène campaniforme.  
Synthèse et nouvelles perspectives





The Sun, Neal Baker and Ben O’Driscoll, 22nd February 2018  
<https://www.thesun.co.uk/news/5638968/beaker-people-alcohol-uk-britain-stonehenge/>



# Remerciements

**Research Team: P. Farrell, E. Génin, C. Férec K. Giteau, T. Frischer, S. Renner, K. Riss, D.E. Barton, T. Repetto, M. Tzetis, M. Macek, M. Dunø, M. Rogers, M. Sahbatou, K. Rouault, Y. Fichou, C. Le Maréchal**

*Institutes: University of Wisconsin, Pediatrics and Population Health Sciences, Madison, United States; Université de Bretagne Occidentale, Laboratoire de Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies, Brest, France; Université de Bretagne Occidentale, . Laboratoire de Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies, Brest, France; Université de Bretagne Occidentale, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Brest, France; Medical University Vienna, Paediatrics and Adolescent Medicine, Vienna, Austria; University College Dublin, Department of Clinical Genetics, Dublin, Ireland; Florence University, Cystic Fibrosis Center, Florence, Italy; University of Athens School of Medicine and Aghia Sophia Children's Hospital, Medical Genetics, Athens, Greece; Charles University, Biology and Medical Genetics, Prague, Czech Republic; University Hospital Copenhagen, Clinical Genetics, Copenhagen, Denmark*